

# Prowadzenie ciąży i porodu u płodów z wybranymi wadami wrodzonymi w aspekcie terapii wewnątrzmacicznej

## Pregnancies complicated by specific fetal malformation: obstetric management, intrauterine therapy and mode of delivery

© GinPolMedProject 2 (20) 2011

Artykuł poglądowy/Review article

MARIUSZ GRZESIAK<sup>1,2</sup>, DOROTA NOWAKOWSKA<sup>1,2</sup>, PIOTR HINCZ<sup>1,2</sup>, JAN WILCZYŃSKI<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup> Klinika Medycyny Matczyno-Płodowej i Ginekologii Instytutu Centrum Zdrowia Matki Polki w Łodzi

<sup>2</sup> Klinika Medycyny Matczyno-Płodowej i Ginekologii, III Katedra Ginekologii i Położnictwa Uniwersytetu Medycznego w Łodzi  
Kierownik: prof. dr hab. n. med. Jan Wilczyński

Adres do korespondencji/Address for correspondence:

Mariusz Grzesiak

Klinika Medycyny Matczyno-Płodowej i Ginekologii,

Instytut Centrum Zdrowia Matki Polki

ul. Rzgowska 281/289, 93-001 Łódź

tel. +48 42 271 13 06, e-mail: mariusz.grzesiak@gmail.com

### Statystyka/Statistic

Liczba słów/Word count 2924/3563

Tabele/Tables 0

Ryciny/Figures 0

Piśmiennictwo/References 42

Received: 07.03.2011

Accepted: 21.03.2011

Published: 10.04.2011

### Streszczenie

Rozwój ultrasonografii, ze szczególnym uwzględnieniem technik dopplerowskich, obrazowania trójwymiarowego oraz wprowadzenie rezonansu magnetycznego przyczyniły się do znacznego postępu w prenatalnej diagnostyce wad rozwojowych. Umożliwia to ustalenie dokładnego rozpoznania, a także pozwala na wykluczenie ewentualnej obecności innych dodatkowych wad, mogących zmieniać rokowanie dla płodu. W pracy przedstawiono postępowanie w ciąży i porodzie w wybranych przypadkach rozpoznanych anomalii rozwojowych z uwzględnieniem rozwoju terapii wewnątrzmacicznej.

**Słowa kluczowe:** ciąża, wada płodu, postępowanie położnicze, wewnątrzmaciczna terapia płodu

### Summary

Development of ultrasound techniques like Doppler and 3D imaging as well as MRI resulted in considerable progress in prenatal diagnostic of congenital malformation.

It makes possible to establish precise diagnosis and enable us to exclude the possible presence of additional anomalies which could change fetal and neonate outcome.

It is our aim to present obstetric management in specific cases of congenital anomalies according to new fetal intrauterine therapy options.

**Key words:** pregnancy, fetal malformation, obstetric management, intrauterine fetal therapy

## WSTĘP

Definicja wrodzonej wady rozwojowej jest bardzo szeroka i obejmuje wszelkie zewnętrzne lub wewnętrzne morfologiczne anomalie, powstałe podczas rozwoju wewnątrzmacicznego płodu. Termin ten jest stosowany niezależnie od etiologii wady, patogenezы, czasu powstania i ustalenia rozpoznania [1].

Baza danych EUROCAT (*European Surveillance of Congenital Anomalies*) otrzymuje rocznie dane dotyczące około półtora miliona porodów, które odbyły się w 22 krajach europejskich. Na podstawie posiadanych informacji ustalono, że częstość występowania dużych wad wrodzonych wynosiła w latach 2003-2007 blisko 24 na 1000 urodzeń. 80% ciąż z rozpoznanymi anomaliami rozwojowymi u płodów zostało zakończonych urodzeniem żywego noworodka. W 2% doszło do wewnątrzmacicznego obumarcia płodu z wadą rozwojową a w 17,6% po rozpoznaniu anomalii rodzice podjęli decyzję o terminacji ciąży [2].

Rozwój ultrasonografii, ze szczególnym uwzględnieniem technik dopplerowskich, obrazowania w 3D i 4D oraz wprowadzenie rezonansu magnetycznego, jako kolejnej nieinwazyjnej metody obrazowania przyczyniły się do znacznego postępu w prenatalnej diagnostyce wad rozwojowych. Otrzymywanie coraz bardziej precyzyjnych informacji dotyczących anomalii umożliwia ustalenie dokładnego rozpoznania, a także pozwala na wykluczenie ewentualnej obecności innych dodatkowych wad, mogących zmieniać rokowanie dla płodu [3].

W pracy przedstawiono postępowanie w ciąży i porodzie w wybranych przypadkach rozpoznanych anomalii rozwojowych z uwzględnieniem nowych możliwości diagnostycznych i rozwoju terapii wewnątrzmacicznej.

## WADY WRODZONE PŁODU

**Myelomeningocele (MMC)** lub otwarty rozszczep kręgosłupa to wada wrodzona ośrodkowego układu nerwowego, występująca z częstością 1: 2000 żywych urodzeń. Na skutek nieprawidłowego wykształcenia części kręgow dochodzi do przedostania się opon rdzeniowych i rdzenia kręgowego poza kanał kostny [4]. Jest ona związana z wysoką śmiertelnością. Pomimo zastosowanego leczenia 14% spośród wszystkich noworodków urodzonych z rozszczepem kręgosłupa nie przeżywa 5 roku życia. Wśród tych dzieci, u których wtórnie do malformacji Arnolda-Chiariego pojawiają się objawy dysfunkcji pnia mózgu śmiertelność sięga 35% [5]. W grupie dzieci, które przeżyją, będziemy obserwować znaczące upośledzenie jakości życia; różnego stopnia upośledzenie umysłowe, zaburzenia funkcji jelit, pęcherza moczowego, czy możliwości poruszania się.

Wśród opinii dotyczących patogenezы uszkodzenia rdzenia kręgowego w przebiegu MMC dominuje aktualnie hipoteza 2 uderzeń („two-hit hypothesis”). Pierwotnie pomimo istniejącej wady anatomicznej kręgo-

## INTRODUCTION

A definition of congenital defect is very broad and covers any external or internal morphological abnormalities which developed during intrauterine foetal development. This term is used regardless of the etiology and pathogenesis of defect, time of emergence and diagnosis [1].

EUROCAT database (*European Surveillance of Congenital Anomalies*) annually receives data on about half a million of births in 22 European countries. Based on available information it was established that the incidence of major congenital defects in 2003-2007 amounted to nearly 24 per 1000 births. 80% of pregnancies diagnosed with foetal defects ended with live births. In 2% intrauterine death of a foetus with congenital defect occurred, and in 17.6% parents decided to terminate pregnancy after the diagnosis of a defect [2].

The development of ultrasound, with particular emphasis on Doppler techniques, imaging in 3D and 4D and the introduction of magnetic resonance imaging as another non-invasive imaging method contributed to significant progress in prenatal diagnosis of congenital defects. Obtaining increasingly precise information on anomalies allows to determine the exact diagnosis and to exclude the possible presence of other defects which may change prognosis for the foetus [3].

The paper presents the manner of proceeding in pregnancy and childbirth in selected cases of diagnosed developmental anomalies, taking into account new diagnostic possibilities and development of intrauterine therapy.

## FOETAL CONGENITAL DEFECTS

**Myelomeningocele (MMC)** or open spina bifida is a congenital defect of central nervous system, occurring at a frequency of 1: 2000 live births. As a result of improper formation of a part of vertebrae, spinal meninx and spinal cord moves outside the bone canal [4]. It is associated with high mortality. In spite of administered treatment, 14% of all infants born with spina bifida do not survive 5 years. Among these children, in whom symptoms of dysfunction of brain stem death appear as secondary to Arnold-Chiari malformation, mortality rate reaches 35% [5]. In the group of children who survive, we observe a significant impairment of quality of life; varying degree of mental retardation, dysfunction of the intestines and bladder, as well as impaired mobility.

The two-hit hypothesis currently dominates among the opinions concerning pathogenesis of spinal cord injury in the course of MMC. Primarily, despite the existing anatomical defect, the development of the spinal cord remains normal. Only exposure to the environment of the amniotic fluid, hydrodynamic pressure, direct trauma or a combination of all these elements (so called „second strike”) is responsible for damage to the spinal cord function [6-9]. Based on this

słupa rozwój rdzenia kręgowego pozostaje prawidłowy. Dopiero ekspozycja na środowisko płynu owodniowego, ciśnienie hydrodynamiczne, bezpośrednie urazy lub połączenie wszystkich tych elementów (tzw. „drugie uderzenie”) jest odpowiedzialne za uszkodzenie funkcji rdzenia kręgowego [6-9]. W oparciu o tę teorię powstał model chirurgicznego postępowania operacyjnego in utero. Wiek ciążowy pomiędzy 19. a 25. tygodniem jest uważany za optymalny czas do wykonania zabiegu operacyjnego [10]. Zabieg polega na nacięciu ściany macicy, pokryciu odsłoniętego rdzenia kręgowego płodu kolejno oponą twardą, blaszkami mięśni i powięzi oraz skórą [4]. Postępowanie położnicze polega na włączeniu leczenia tokolitycznego, zapobiegającego wystąpieniu czynności skurczowej mięśnia macicy, a po ukończeniu 24 tygodnia ciąży zastosowania sterydów celem przyspieszenia dojrzałości płuc u płodu. Po zakończeniu hospitalizacji związanej z wykonanym zabiegiem wskazane jest ultrasonograficzne monitorowanie dobrostanu płodu, szerokości komór bocznych i zbiornika wielkiego. Zastosowanie szybkiego płodowego rezonansu magnetycznego umożliwia dokładną ocenę pooperacyjnego rozwoju rdzenia kręgowego i mózgu [4]. W chwili obecnej brak jest randomizowanych badań porównujących stan dzieci z MMC po porodach drogami natury i elektywnym cięciu cesarskim. Ważne wnioski zostały jednak przedstawione przez Luthy i wsp., którzy ocenili dzieci po 2 latach od porodu. W grupie, w której ciąża została zakończona elektywnym cięciem cesarskim przed odpłynięciem płynu owodniowego zdolności motoryczne dzieci były istotnie lepsze niż w grupie, w której cięcie cesarskie wykonano po pęknięciu błon płodowych [11]. Opierając się na dotychczasowych doniesieniach rekomendowanym sposobem zakończenia ciąży powikłanej myelomeningocele jest elektywne cięcie cesarskie wykonane po osiągnięciu przez płód dojrzałości oddechowej.

Zastosowana terapia in utero może mieć znaczenie dla odwrócenia procesu wgłobienia tyłomózgowia, ograniczając w ten sposób konieczność założenia shuntu u noworodka ze względu na istniejące wodogłowie [4,12,13]. W Stanach Zjednoczonych jest przeprowadzane obecnie wielośrodkowe randomizowane prospektywne badanie kliniczne (*Management of Myelomeningocele Study*), którego wyniki umożliwią optymalną ocenę stosowanego leczenia i zdecydują o ewentualnym szerszym zastosowaniu opisywanej metody [4].

### Wady powłok jamy brzusznej

Do grupy wrodzonych anomalii powłok jamy brzusznej zaliczamy wytrzewienie oraz przepuklinę pępownikową.

*Wytrzewienie* (z j. greckiego „*gastroschisis*”) to wada powłok polegająca na przemieszczeniu niepokrytych workiem przepuklinowym jelit poza jamę brzuszną. Jest wynikiem obecności ubytku w powłokach jamy brzusznej, który znajduje się zazwyczaj na prawo od prawidłowo wykształconej pępownicy. Pomimo

teorii a model of surgical management in utero was developed. Gestational age between the 19th and 25th week is considered the optimal time to perform surgery [10]. The treatment consists of incision of the uterine wall, covering the exposed foetal spinal cord subsequently with dura mater, muscles, fascia and skin [4]. The obstetrician procedure consists in tocolytic treatment, preventing the occurrence of contractile function of the uterus, and after completing 24 weeks of pregnancy, use of steroids to accelerate attaining maturity by foetal lungs. At the end of hospitalization due to a surgery it is advisable to monitor the foetus, the width of the lateral ventricles and cisterna magna, using ultrasound. The use of rapid foetal magnetic resonance enables accurate assessment of post-operative development of the spinal cord and brain [4]. Currently there are no randomized trials comparing the status of children with MMC after vaginal deliveries and elective caesarean section. However, important conclusions were presented by Lüthy et al who evaluated children 2 years after birth. In the group in which pregnancy was terminated by elective caesarean section before release of the amniotic fluid, the children's motor skills were significantly better than in the group where caesarean section was performed after the rupture of foetal membranes [11]. Based on previous reports, the recommended manner of ending a pregnancy complicated by myelomeningocele is elective caesarean section performed after the foetus has reached breathing maturity.

Administered in utero therapy may be important for reversal of the process of hindbrain herniation, thus reducing the need for a shunt in a infant due to the existing hydrocephalus [4,12,13]. A prospective multicenter randomized clinical trial is currently carried out in the United States (*Management of Myelomeningocele Study*), the results of which will enable optimal evaluation of treatment and decide on a possible wider application of the method described [4].

### Defects of abdominal cavity wall

The group of congenital anomalies of abdominal wall includes gastroschisis and umbilical hernia.

*Gastroschisis* (from Greek „*gastroschisis*”) is a defect of abdominal wall consisting in repositioning of the intestines uncovered by the hernial sac outside the abdominal cavity. This results from the presence of defective wall of the abdominal cavity, usually located to the right of the properly developed umbilical cord. Despite many years of experimental and clinical studies it has not been possible so far to explain embryopathogenesis of gastroschisis [14,15]. Currently there are three embryological theories concerning formation of the defect.

wieloletnich badań doświadczalnych i klinicznych nie udało się do tej pory wyjaśnić embriopatogenezę wrodzonego wytrzewienia [14,15]. Aktualnie istnieją trzy teorie embriologiczne dotyczące powstawania wady.

- Pierwsza – teoria naczyniowa, zakłada, że ubytek w powłokach powstaje blisko podstawy szypuły brzusznej, w miejscu nieprawidłowo unaczynionej somatopleury. Przyjmuje się, że za taki stan rzeczy odpowiedzialna jest przedwczesna regresja jednej z dwóch tętnic pępkowo-krezkowych lub przedwczesna inwolucja prawej żyły pępkowej.
- Druga – teoria zaburzeń migracji mezodermy, sugeruje, że ubytek w powłokach powstaje na skutek nieprawidłowego różnicowania somatopleury ubogiej w embrionalną mezenchymę.
- Trzecia – teoria pęknięcia przepukliny sznura pępowinowego, zakłada, że ubytek w powłokach jest skutkiem uszkodzenia podstawy worka przepukliny sznura pępowinowego z powodu np. uwięźnięcia jelit we wrotach fizjologicznej przepukliny w czasie rozwoju embrionalnego.

Ta ostatnia teoria w świetle aktualnych obserwacji wydaje się być jednak najmniej wiarygodna. Badania poronionych płodów ludzich wykazują, że okołopępkowy ubytek przedniej ściany jamy brzusznej pojawia się we wczesnej fazie rozwoju embrionalnego, a więc w okresie pomiędzy 4 i 8 tygodniem ciąży [16]. Wg różnych źródeł wada ta występuje z częstością od 1 do 4 przypadków na dziesięć tysięcy żywych urodzeń. Częstość występowania jest taka sama u obu płci [4,16]. Jako czynniki, które sprzyjają powstawaniu wytrzewienia wymienia się młody wiek matek, stosowanie używek (picie alkoholu, palenie tytoniu, stosowanie substancji narkotycznych), przyjmowanie niektórych leków np. aspiryny, ibuprofenu, pseudoefedryny oraz młody wiek ciężarnej [15,17]. Wada nie dziedziczy się genetycznie, istniejące doniesienia wskazują na rzadkie współwystępowanie aberracji chromosomalnych (mniej niż 5% wszystkich przypadków). W piśmiennictwie opisywane są pojedyncze przypadki rodzinnego występowania wytrzewienia [16]. W rozpoznaniu wady u płodu oraz w monitorowaniu dobrostanu płodu pierwszoplanową rolę odgrywają badania ultrasonograficzne. Wg doniesień różnych autorów wyodrębniono grupę najczęściej ocenianych parametrów do których należą grubość ściany oraz szerokość światła przemieszczonych jelit, ich stopień ukrwienia, ewentualna obecność poszerzonego żołądka, objętość płynu owodniowego i ocena średnicy ubytku w powłokach jamy brzusznej płodu. Ten ostatni parametr odgrywa istotne znaczenie zwłaszcza w badaniach wykonanych w III trymestrze ciąży [16,18]. Zmniejszanie się średnicy ubytku obserwowane w kolejnych badaniach ultrasonograficznych (szczególnie poniżej wartości 20mm), może oznaczać narastanie ucisku na kreskę jelita, co prowadzi do narastania przekrwienia biernego i obrzęku jelit. W naszym ośrodku narastająca dynamika zmian tego

- The first - vascular theory, it assumes that the loss in the abdominal wall forms near the base of the ventral stalk, at the site of improperly vascularised somatopleura. It is assumed that premature regression of one of two umbilical mesenteric arteries or premature involution of the right umbilical vein is responsible for this situation.
- The second - a theory of mesoderm migration disorders, suggests that the loss in the abdominal wall is formed due to improper differentiation of somatopleura poor in embryonic mesenchyme.
- The third - a theory of rupture of hernia of the umbilical cord, assumes that the loss in the abdominal wall is the result of damage to the base of the bag of the umbilical cord hernia, e.g. due to intestines entrapment due in the gate of physiological hernia during embryonic development.

The latter theory, however, seems to be the least reliable in the light of current observations. Studies of aborted human foetuses show that the periumbilical loss of the anterior abdominal wall occurs early in embryonic development, in the period between 4 and 8 weeks of gestation [16]. According to various sources, this defect occurs in 1 to 4 cases per ten thousand live births. The incidence is the same in both sexes [4,16]. Factors that favour the formation of gastroschisis include: young age of mothers, substance abuse (alcohol, smoking, use of narcotic substances), medications such as aspirin, ibuprofen, pseudoephedrine and young age of the pregnant woman [15,17]. The defect is not inherited genetically; the existing reports indicate a rare co-occurrence of chromosomal aberrations (less than 5% of all cases). The literature describes single cases of familial gastroschisis [16]. Ultrasound examinations play a prominent role in diagnosis of defects in the foetus and foetal monitoring. According to reports by various authors, a group of the most frequently evaluated parameters was isolated, including the wall thickness and width of the translocated intestines, the degree of their blood supply, possible presence of a widened stomach, amniotic fluid volume and assessment of the diameter of the defect in the wall of the abdominal cavity of the foetus. This last parameter plays an important role especially in examinations performed in the third trimester of pregnancy [16,18]. Reduction in the diameter of the defect observed in subsequent ultrasound exams (especially below 20 mm), may indicate growing pressure on the intestine mesentery, which leads to accumulation of passive congestion and oedema of the intestines. In our centre the growing dynamics of change in this parameter and the image of gastroschised intestines is an indication for urgent termination of pregnancy by caesarean section [16].

parametru oraz obrazu wytrzewionych jelit jest wskazaniem do zakończenia ciąży drogą pilnego cięcia cesarskiego [16].

W badaniach klinicznych potwierdzono, że decydujący wpływ na stan wytrzewionych jelit ma objętość i skład płynu owodniowego. Zarówno zagęszczenie składników płynu owodniowego, jak i ciśnienie hydrostatyczne może prowadzić do powstawania patologicznych zmian w ścianie jelit i pogorszenia ich perystaltyki [19,20]. Obecnie prowadzone są prace oceniające znaczenie wykonywania amniotomii wymiennych na stan wytrzewionych jelit, czas trwania ciąży, stan porodowy noworodka i kwalifikację do pourodowego postępowania chirurgicznego. Wstępne wyniki prowadzonych obserwacji są rozbieżne, choć większość wskazuje na pozytywne znaczenie takiego postępowania terapeutycznego. Duże nadzieje są zatem pokładane w wynikach prowadzonych w Europie badań randomizowanych. Wydaje się jednak, że w przypadku małowodzia, które często towarzyszy wytrzewieniu, wprowadzenie amniotomii uzupełniających i wymiennych przynosi pozytywne efekty [20].

W przebiegu ciąży powikłanej wytrzewieniem często dochodzi do wewnątrzmacicznego zahamowania wzrostu, co przy współistniejącym małowodziu może prowadzić do pogorszenia się dobrostanu płodu. Należy zatem uwzględnić, że znaczny odsetek ciąż jest zakończony porodem przedwczesnym i koniecznym jest zastosowanie sterydoterapii, jako postępowania poprawiającego dojrzałość płuc płodu i zmniejszającego ryzyko zaburzeń oddechowych u noworodka. Zastosowanie leczenia tokolitycznego znajduje swoje uzasadnienie w przypadkach wystąpienia objawów zagrożenia porodem przedwczesnym, jednakże dopiero po wykluczeniu jakichkolwiek objawów związanych z rozpoczynającą się infekcją (np. związaną ze stosowaną terapią wewnątrzmaciczną).

W dostępnym piśmiennictwie spotyka się niekiedy poglądy wskazujące na zalety wcześniejszego zakończenia ciąży ze względu na uniknięcie dłuższego drażniącego działania płynu owodniowego na wytrzewione jelita [21]. Część autorów wskazuje jednak na brak realnych korzyści wynikających z takiego postępowania. Zwracają oni również uwagę na szereg potencjalnych zagrożeń wynikających z przedwczesnego porodu [15,22].

Prowadzenie porodu drogami natury wywoływało obawy dotyczące potencjalnych uszkodzeń wytrzewionych jelit oraz ich kontaminacji florą bakteryjną. Badania wieloośrodkowe wykazały jednak brak wyższości cięcia cesarskiego przy braku jakichkolwiek dodatkowych wskazań położniczych [23]. Wydaje się zatem, że to kwestie ustalenia koordynacji działań położników, neonatologów i chirurgów dziecięcych są dzisiaj głównym, choć nie do końca uzasadnionym wskazaniem do preferowania cięcia cesarskiego, jako głównego sposobu zakończenia ciąży powikłanej gastrochisis.

Clinical studies confirmed that the volume and composition of amniotic fluid has a decisive influence on the condition of gastroschised intestines. Both concentration of the components of the amniotic fluid and hydrostatic pressure can lead to pathological lesions in the intestinal wall and impair their motility [19,20]. Studies are conducted currently, evaluating the influence of exchange amniotomies on the condition of gastroschised intestines, the duration of pregnancy, the postnatal condition of a infant and qualification for postnatal surgical management. Preliminary results of the observations are divergent, although the majority points to the positive role of such a therapeutic procedure. Great hopes are therefore placed in the results of ongoing randomized trials in Europe. However, it seems that in the case of oligohydramnios, which often accompanies gastroschisis, the introduction of complementary and exchange amniotomies leads to positive results [20].

In the course of pregnancy complicated by gastroschisis intrauterine growth inhibition often occurs, which due to the coexisting oligohydramnios can lead to deterioration of the condition of the foetus. It is therefore considered that a significant proportion of pregnancies are terminated by premature delivery, and it is necessary to use steroid therapy to improve foetal lung maturity and reduce the risk of respiratory distress in the infant. Application tocolytic treatment is justified in cases of symptoms pointing to the danger of preterm delivery, but only after the exclusion of any symptoms associated with incipient infection (e.g. associated with intrauterine therapies).

The available literature sometimes presents views pointing to the advantages of early termination of pregnancy due to the avoidance of prolonged irritation of the gastroschised intestines by the amniotic fluid [21]. Some authors point out, however, to the lack of real benefits arising from such proceeding. They also point to the number of potential risks of premature birth [15,22].

Vaginal delivery caused concerns about potential damage to the gastroschised intestines and their contamination with bacterial flora. However, multicenter studies have shown lack of superiority of caesarean section in the absence of any additional obstetric indications [23]. Therefore, it appears that the issue of determining coordination of the actions taken by obstetricians, neonatologists and paediatric surgeons are today the main, though not entirely justified, indication for a preference for caesarean section, as the main way of termination of pregnancy complicated by gastroschisis.

Wybór postępowania chirurgicznego jest uzależniony od wielu okoliczności i nadal budzi szereg kontrowersji. Podstawowym celem jest odprowadzenie wytrzewionych jelit do jamy brzusznej. Przedmiotem dyskusji pozostaje czas wykonania zabiegu oraz technika wykorzystana do zamknięcia powłok. We współpracy z Kliniką Chirurgii Dziecięcej i Urologii ICZMP wypracowano model postępowania obejmujący odprowadzenie wytrzewionych jelit u noworodka tuż po urodzeniu, w warunkach sali operacyjnej Bloku Porodowego. Nasze obserwacje wskazują, że ścisła współpraca położników i chirurgów dziecięcych zaowocowała w ostatnich latach znaczną poprawą wyników leczenia wrodzonego wytrzewienia u noworodków. Śmiertelność noworodków z tym rozpoznaniem oscyluje wg danych ośrodków europejskich z ostatnich lat pomiędzy 10-16%. Na podstawie materiału Instytutu Centrum Zdrowia Matki Polki ogólny odsetek śmiertelności dzieci leczonych jednoetapowo wynosił 12,7% [15].

*Przepuklina powoinowa* (omphalocele lub exomphalos) - polega na niezarośnięciu powłok brzusznych oraz powstaniu u przyczepu pępowinowego przepukliny pokrytej jedynie otrzewną. W obrębie worka przepuklinowego stwierdzamy najczęściej obecność jelit, ale czasami również wątroby, pęcherzyka żółciowego i żołądka. Częstość występowania tej wady wynosi około 2 na 10000 żywych urodzeń. Przepuklina pępowinowa może pozostawać wadą izolowaną, ale należy pamiętać, że w blisko 50% przypadków jest ona skojarzona z aberracjami chromosomalnymi (najczęściej trisomią 21 lub 18 chromosomu) lub (i) stanowi jedną z kilku istniejących anomalii [14,24].

Postępowanie położnicze w ciąży, w której rozpoznano omphalocele musi uwzględniać oznaczenie kariotypu płodu. W przypadku rozpoznania aberracji chromosomowej i współwystępowania innych wad strukturalnych płodu część rodziców opierając się na obowiązujących zapisach prawnych zwraca się z prośbą o wcześniejsze zakończenie ciąży. Do powikłań mogących wystąpić w przebiegu ciąży z omphalocele należy zaliczyć wystąpienie wielowodzia lub samoistne, wewnątrzmaciczne pęknięcie worka przepuklinowego. W pierwszym przypadku wraz ze wzrostem objętości płynu owodniowego obserwujemy narastające zagrożenie porodem przedwczesnym. W zależności od wartości wskaźników MVP lub AFI oraz tempa ich wzrostu może zaistnieć konieczność wykonania odbarczenia lub seryjnych obarczeń. Postępowanie farmakologiczne, w przypadku braku istniejących przeciwwskazań, obejmuje wdrożenie leczenia tokolitycznego i podanie sterydów przyspieszających dojrzałość oddechową płodu. Rzadkie powikłanie, jakim jest samoistne pęknięcie worka przepuklinowego, zmienia charakter wady, która staje się wytrzewieniem. W przypadku dużych omphalocele z wątrobą obecną poza jamą brzuszną, stanu po wewnątrzmacicznym pęknięciu worka pępowinowego, w ektopii serca lub wycisowaniu kloaki zalecanym jest uniknięcie ryzyka uszkodzenia prze-

The choice of surgical procedure depends on many circumstances and continues to cause controversy. The primary objective is to place the gastroschised intestines in the abdominal cavity. The time of the surgery and the technique used to close the abdominal wall remains a contentious issue. In cooperation with the Clinic of Paediatric Surgery and Urology, the Polish Mother Memorial Hospital Research Institute developed a model of proceeding covering placement of the gastroschised intestines back in the neonate's abdominal cavity shortly after birth, in the operating theatre of the delivery room. Our observations suggest that close cooperation of obstetricians and children surgeons in recent years has led to significant improvement in the results of treatment of congenital gastroschisis in infants. Infant mortality with this diagnosis fluctuates in recent years according to data from European centres between 10 - 16%. On the basis of the material from the Polish Mother Memorial Hospital Research Institute, overall mortality rate of children who underwent one stage treatment was 12.7% [15].

*Umbilical Hernia* (omphalocele or exomphalos) - consists in lack of closing of the abdominal wall and the formation umbilical attachment of hernia covered only by the peritoneum. The hernia sac usually includes intestines, but sometimes also the liver, gallbladder and stomach. The incidence of this defect is about 2 per 10,000 live births. Umbilical hernia can remain an isolated defect, but one should keep in mind that in nearly 50% of cases it is associated with chromosomal aberrations (usually trisomy of 21 or 18 chromosome) or (i) is one of several existing anomalies [14,24].

Obstetric proceedings in pregnancy with diagnosed omphalocele must take into account determination of the foetal karyotype. In the case of diagnosis of chromosome aberration and coexistence of other foetal structural defects, some of parents request early termination of pregnancy, based on the existing legal provisions. Complications that may occur in pregnancy with omphalocele include polyhydramnios, or spontaneous intrauterine rupture of the hernia sac. In the first case the increase in amniotic fluid volume is accompanied by increasing threat of preterm delivery. Depending on the values of MVP and AFI, and the pace of their growth, it may be necessary to perform decompression or serial decompressions. Pharmacological treatment, in the absence of existing contraindications, involves the implementation of tocolytic treatment and administration of steroids accelerating foetal lung maturity. Rare complication, including a spontaneous rupture of the hernia sac, changes the nature of the defect, which becomes a gastroschisis. In the case of large omphalocele cases with the liver present outside the abdominal cavity, state after intrauterine rupture of the umbilical sac, ectopic heart or rectal eversion it is recommended to avoid the risk of damage to the displaced structures and end the pregnancy with caesarean section [25]. In light of the current literature there are no

mieszczonych struktur i zakończenie ciąży cięciem cesarskim [25]. W świetle dotychczasowego piśmiennictwa brak jest doniesień wskazujących na potencjalne korzyści wynikające z wcześniejszego ukończenia ciąży. Wnioski wynikające z przeprowadzonych badań wskazują na poród drogami natury jako bezpieczniejszy dla matki w większości przypadków cięż powikłanych wystąpieniem omphalocoele [25]. Wyjątkiem są szczególnie sytuacje, które zostały omówione powyżej.

Postępowanie chirurgiczne jest zróżnicowane w zależności od typu przepukliny pępkowej. Część autorów, jako główne kryterium podnosi średnicę worka przepuklinowego („giant exomphalos” powyżej 6cm), dla innych głównym kryterium jest zawartość worka przepuklinowego (obecność wątroby lub przynajmniej „większej części jelit”). W przypadku „dużych przepuklin pępkowych” spektrum proponowanego postępowania chirurgicznego jest szerokie – od zabiegu jednoetapowego wykonanego tuż po porodzie po nieoperacyjne leczenie zachowawcze. „Mniejsze przepukliny” zdecydowanie częściej są poddawane jednoetapowej procedurze chirurgicznej [26-29]. W przypadku występowania izolowanych przepuklin, którym nie towarzyszą inne anomalie, przeżywalność noworodków waha się w zależności od ośrodka pomiędzy 75 a 95% [24].

#### **Przepuklina przeponowa (congenital diaphragmatic hernia – CDH)**

Jest to wada wrodzona o niejasnej etiologii. Jej częstość występowania wynosi wg piśmiennictwa od 2 do 4 przypadków na 10000 noworodków. Około 84% wszystkich przypadków to przepukliny lewostronne (LCDH), 13% prawostronne (RCDH) i 2-3% przypadki obustronnej anomalii [30-32]. Wada powstaje w okresie rozwoju embrionalnego (tzw. „first hit”), co prowadzi do zaburzeń rozwoju płuc na dalszych etapach życia płodowego (tzw. „second hit”) [33]. Około 60% wszystkich przypadków rozpoznanych to izolowane przepukliny przeponowe, w 40% stwierdza się obecność innych wad strukturalnych (wśród których opisywane są najczęściej wady serca, ale również nerek, OUN i układu pokarmowego). Aberracje chromosomowe w przypadku izolowanej CDH są bardzo rzadkie, ale w przypadku rozpoznania współistniejących innych nieprawidłowości częstość ich występowania znacząco rośnie. Z tego powodu, jak również pod kątem kwalifikacji do ewentualnych procedur wewnątrzmacicznych należy oznaczyć karyotyp płodu [34].

W przypadku podejrzenia lub wstępnego rozpoznania przypadku przepukliny przeponowej dalsza diagnostyka i postępowanie położnicze powinno być prowadzone w trzeciorzędowych ośrodkach referencyjnych. W prenatalnej diagnostyce CDH szczególną odgrywa zastosowanie ultrasonografii i rezonansu magnetycznego. Badanie ultrasonograficzne pozwala w większości wypadków na ocenę narządów przemieszczonych do klatki piersiowej, tj obecności jelit, żołądka czy wątro-

reports indicating the potential benefits of early termination of pregnancy. Conclusions of the study indicate that a vaginal birth is safer for the mother in most cases of pregnancies complicated by omphalocoele [25]. Exceptions are specific situations that were discussed above.

Surgical management varies depending on the type of umbilical hernia. Some authors give as the main criterion the diameter of the hernia sac („giant exomphalos” above 6 cm), for others the main criterion is the content of the hernia sac (presence of liver or at least „most of the intestines). In the case of „large umbilical hernias” the spectrum of the proposed surgical procedures is extensive - from one-stage surgery performed shortly after birth to non-operative conservative treatment. „Smaller hernias” are more frequently subjected to a one-step surgical procedure [26-29]. In the case of isolated hernias, not accompanied by other anomalies, neonatal survival rate varies from site to site between 75 and 95% [24].

#### **Diaphragmatic hernia (congenital diaphragmatic hernia-CDH)**

It is a congenital anomaly of unknown etiology. Its prevalence is according to the literature from 2 to 4 cases per 10,000 newborns. Approximately 84% of all cases are left-sided hernias (LCDH), 13% right-sided (RCDH) and 2-3% of cases are bilateral abnormalities [1930-1932]. The defect forms during embryonic development (so-called „first hit”), which leads to disturbances in lung development in the later stages of foetal life (so-called „second hit”) [33]. Approximately 60% of all diagnoses are isolated diaphragmatic hernias; in 40% the presence of other structural defects is found (among which cardiac defects, but also defects of kidneys, central nervous system and gastrointestinal tract are the most frequently reported). Chromosome aberrations in the case of isolated CDH are very rare, but in the case of the diagnosis of other coexisting irregularities in the diagnosis, their prevalence significantly increases. For this reason, as well as in terms of qualification for any intrauterine procedures, foetal karyotype should be determined [34].

In the case of suspicion or initial diagnosis of diaphragmatic hernia, further diagnosis and obstetric proceeding should take place in tertiary reference centres. In prenatal diagnosis of CDH a special role is played by the application of ultrasound and magnetic resonance imaging. Ultrasound imaging enables in most cases the assessment of organs displaced into the chest, i.e., the presence of intestines, stomach or liver.

by. Zastosowanie w diagnostyce znajduje zarówno badanie dopplerowskie, jak i techniki obrazowania trójwymiarowego (3D/4D), a istotnym uzupełnieniem diagnostyki ultrasonograficznej jest płodowy rezonans magnetyczny (Fast MRI). Kluczowym zagadnieniem w diagnostyce CDH jest predykcja wystąpienia letalnej hipoplazji płuc. W chwili obecnej, jako dwa główne wskaźniki przyjmuje się wartość indeksu LHR (Lung-Head-Ratio) oraz określenie, czy doszło do przemieszczenia wątroby do klatki piersiowej. Oba te wskaźniki mają swoją wartość predykcyjną, ale ich wzajemne połączenie podwyższa ją w sposób istotny. Dla przykładu płód z rozpoznaniem przemieszczeniem wątroby do klatki piersiowej ma 50% szans na przeżycie. W przypadku wartości wskaźnika  $-1,0 < \text{LHR} < 1,6$  szanse te rosną do 66%, a przy wartościach  $\text{LHR} > 1,6$  sięgają nawet 83% [35]. Trwają nadal prace nad uzupełnieniem w/w parametrów o pomiary objętościowe płuc, które są możliwe do uzyskania w ultrasonograficznych badaniach 3D i rezonansie magnetycznym. W przypadku MRI istnieją doniesienia o próbach wykorzystania oceny wskaźnika *lung/spinal fluid intensity ratio*, jako kolejnego elementu predykcji stopnia hipoplazji płuc [36]. Płodowa ocena serca i układu krążenia umożliwia ocenę proporcji komór serca i średnicy tętnic płucnych. Uważa się, że im większa różnica pomiędzy tymi pomiarami, tym większe ryzyko zgonu po porodzie i zwiększone zapotrzebowanie na tlen u tych noworodków, które przeżywają pierwszą dobę po porodzie [37]. Dopplerowska ocena krążenia płucnego przepływu krwi w przewodzie tętniczym wskazuje na większe opory naczyniowe w hipoplastycznych płucach. Znaczenie badania jest jednak w chwili obecnej niewielkie ze względu na szereg jego ograniczeń [38,39]. Należy również wspomnieć o tzw. teście tlenowym. Podanie kobiecie ciężarnej tlenu powoduje u płodu obniżenie oporów naczyniowych w tętnicach płucnych. Obniżenie tych wartości o mniej niż 20% ma negatywną wartość predykcyjną równą 93% i pozytywną wartość predykcyjną wynoszącą 79% dla populacji zagrożonej hipoplazją płuc [40]. Dalsze prace dotyczące przydatności tej metody w przypadkach CDH są prowadzone, choć wydaje się, że metoda ta znajduje swoje uzasadnienie w późniejszej ciąży, co wynika z możliwości reakcji mięśni gładkich naczyń na tlenek azotu [41].

Założeniem terapii wewnątrzmacicznej płodów z przepukliną przeponową jest postępowanie, które zatrzymuje i odwraca proces hipoplazji płuc, zwiększając szansę noworodka na przeżycie. Zaproponowano zatem procedurę FETO (*fetoscopic endoluminal tracheal occlusion* – fetoskopowego zamknięcia światła tchawicy płodu), której efektem jest zwiększenie objętości płynu w płucach, rozciągnięcie tkanki płucnej. Stymuluje również wzrost naczyń płucnych i poprawia wymianę gazową. Jak wspomniano powyżej płody z wartością wskaźnika  $\text{LHR} > 1,0$  mają ponad 60% szansę na przeżycie, podczas gdy te z wartością  $\text{LHR} < 1,0$  prognozy przeżycia mają bardzo złe (max. 10%).

Both Doppler and three-dimensional imaging techniques (3D/4D) find application in diagnostics, and an important addition to ultrasound diagnosis is foetal magnetic resonance imaging (Fast MRI). A key issue in the diagnosis of CDH is the prediction of lethal lung hypoplasia. At the moment, the two main indicators are: the value of the LHR index (Lung-Head-Ratio) and determination whether there has been displacement of liver to the chest. Both of these indicators have their predictive value, but their co-occurrence increases it significantly. For example, a foetus diagnosed with translocation of the liver into the chest has a 50% chance of survival. In the case of values  $-1.0 < \text{LHR} < 1.6$  these chances grow to 66% and with the values of  $\text{LHR} > 1.6$  they reach as much as 83% [35]. Ongoing work is taking place to complement the above parameters of lung volume measurements, which are possible to achieve in the ultrasound 3D studies and magnetic resonance imaging. In the case of MRI, there have been reports of attempts to use the evaluation of *lung/spinal fluid intensity ratio* as a further element of prediction of the degree of pulmonary hypoplasia [36]. Foetal assessment of the heart and circulatory system enables the assessment of the proportion of cardiac chambers and pulmonary arteries diameter. It is believed that the greater the difference between these measurements, the greater the risk of death after childbirth, and increased oxygen demand in those infants who survive the first day after birth [37]. Doppler assessment of pulmonary circulation of blood flow in the artery tract indicates increased vascular resistance in hypoplastic lungs. The importance of the study, however, is currently limited because of the number of its limitations [38,39]. The so-called oxygen test should also be mentioned. Administration of oxygen to a pregnant woman caused in the foetus a reduction of vascular resistance in the pulmonary arteries. Reduction of these values by less than 20% has a negative predictive value equal to 93% and positive predictive value of 79% for the population at risk of lung hypoplasia [40]. Further studies on the usefulness of this method in cases of CDH are conducted, although it seems that this method finds its justification in the subsequent pregnancy, which arises from the possibility of vascular smooth muscle response to nitric oxide [41].

The idea of intrauterine treatment of fetuses with diaphragmatic hernia is a procedure that stops and reverses the process of hypoplasia of the lungs, increasing the chances of infant survival. Therefore a FETO procedure was proposed (*Fetoscopic endoluminal tracheal occlusion*), the effect of which is to increase the volume of fluid in the lungs, the extension of lung tissue. It also stimulates the growth of pulmonary arteries and improves gas exchange. As mentioned above, the fetuses with the value of  $\text{LHR} > 1.0$  have more than 60% chance of survival, while those with a value of  $\text{LHR} < 1.0$  have very poor prognosis of survival (up to 10%).



Kryteria włączenia do terapii wewnątrzmacicznej to ciąża pojedyncza z rozpoznaną ciężką postacią CDH u płodu bez innych anomalii anatomicznych, z prawidłowym kariotypem. Wartości wskaźnika LHR < 1,0 i wątroba przemieszczona do klatki piersiowej. Wiek ciążowy określono na 25-30 tygodni ciąży. Procedura terapeutyczna odbywa się zazwyczaj w znieczuleniu przewodowym na drodze zabiegu fetoskopowego, a wypełniony balon pozostawia się na wysokości rozdwojenia tchawicy. W przypadku braku powikłań w przebiegu pooperacyjnym balon powinien zostać usunięty na drodze ponownego zabiegu fetoskopowego w 34 tygodniu ciąży [41]. Postępowanie położnicze polega na przygotowaniu ciężarnej do zabiegu fetoskopowego, włączeniu profilaktycznej tokolizy dożylniej, antybiotykoterapii oraz podaniu sterydów celem promocji dojrzałości płuc płodu. Po wykonanym zabiegu, przy braku obecności czynności skurczowej leczenie tokolityczne zostaje zakończone lub w przypadku jego kontynuacji preferowana jest postać doustna. Jednak u ponad 30% pacjentek poddanych procedurze, obserwujemy w okresie do 32 tygodnia ciąży wystąpienie przedwczesnego odpływania płynu owodniowego, w większości przypadków na podłożu jatrogennym [42]. W takich przypadkach ciąża jest kontynuowana, zalecane jest monitorowanie stanu ciężarnej (temperatura, tętno, oznaczanie laboratoryjnych parametrów infekcji, pobieranie wymazów z dróg rodnych). Wskazane jest również monitorowanie dobrostanu płodu (ocena zapisów kardiograficznych, przepływów naczyniowych, objętości płynu owodniowego). W przypadku braku rozwarcia szyjki macicy brak jest wskazań do ograniczenia ruchu pacjentki, zalecane jest natomiast ewentualne zwiększenie podaży płynów po uprzedniej ocenie bilansu płynowego.

W przypadku odpłynięcia płynu owodniowego przed usunięciem balonu z tchawicy należy zastosować po porodzie procedurę EXIT. Polega ona na usunięciu balonu (w laryngoskopie lub poprzez zewnętrzne nakłucie) optymalnie przy jeszcze zachowanym krążeniu matczyno-płodowym. Kwalifikacja porodowa jest uzależniona od wskazań położniczych, średni czas wieku ciążowego w momencie porodu wśród płodów poddanych procedurze FETO to 34. tygodnie, a późny wskaźnik przeżycia (28 dni po porodzie) wynosił 58% [42].

W znaczących ośrodkach medycyny perinatalnej rozpoznanie anomalii rozwojowej u płodu jest ściśle powiązane z poradnictwem genetycznym. Proponowany schemat postępowania obejmuje wykonanie inwazyjnych procedur, takich jak biopsja kosmówki, amniopunkcja lub kordocenteza. Obecnie uzyskanie informacji dotyczących kariotypu płodu oraz połączenie ich z wynikami pogłębionej diagnostyki obrazowej jest kluczowe do zaplanowania dalszego postępowania położniczego. Obejmuje ono przeprowadzenie rozmowy z rodzicami dziecka, zapoznanie ich z charakterem rozpoznanych nieprawidłowości i uzyskaniem ich świadomej zgody, co do dalszego postępowania. W zależno-

Inclusion criteria for the intrauterine treatment are: single pregnancy with diagnosed severe CDH in the foetus without other anatomical abnormalities, with normal karyotype, LHR value < 1.0 and liver translocated to the chest. Gestational age determined for 25-30 weeks of pregnancy. Therapeutic procedure will normally take place under conduction anaesthesia through a fetoscopic surgery, and a filled balloon is left at the height of bifurcation of the trachea. In the absence of postoperative complications, the balloon should be removed through another fetoscopic surgery at 34 weeks of gestation [41]. Obstetric proceeding consists in preparing a pregnant woman for a fetoscopic surgery by introduction of tocolytic intravenous prophylaxis, administration of antibiotics and steroids to promote foetal lung maturity. Following surgery, in the absence of contractile activity, tocolytic treatment is completed, or if it is continued, the preferred form is oral administration. However, in over 30% of patients undergoing the procedure, we observe premature release of the amniotic fluid in the period up to 32 weeks of pregnancy, in most cases on iatrogenic grounds [42]. In such cases the pregnancy is continued; it is recommended to monitor the status of the pregnant woman (temperature, pulse, determination of laboratory parameters of infection, collection of vaginal swabs). It is also advisable to monitor foetal condition (assessment of cardiotocographic records, vascular flow and volume of amniotic fluid). In the absence of opening of the cervix, there is no indication to restrict movements of a patient; it is recommended to increase the fluid intake following the assessment of balance of fluids.

In the event of release of the amniotic fluid before removing the balloon from the trachea, EXIT procedure should be used after childbirth. It involves removal of the balloon (in laryngoscopy or by external puncture), optimally at preserved maternal-foetal circulation. Birth qualification depends on obstetric indications; the average gestational age at the time of birth among fetuses undergoing the FETO procedure is 34 weeks and late survival rate (28 days after birth) was 58% [42].

In major perinatal medical centres, perinatal diagnosis of development anomaly in foetus is closely related to genetic counselling. The proposed scheme includes invasive procedures such as chorionic villus biopsy, amniocentesis or cordocentesis. The current information about the foetal karyotype and linking them with the results of a thorough diagnostic imaging is essential in order to plan for further obstetrics proceedings. It includes an interview with the parents of the child, making them familiar with the nature of the identified abnormalities and obtaining their informed consent as to further proceeding. Depending on the type of diagnosed defect, it is recommended to take into consideration the possibility of intrauterine treatment.

ści od rodzaju rozpoznanej wady należy wziąć pod uwagę możliwości terapii wewnątrzmacicznej.

Zaprezentowane powyżej wybrane przykłady ciąży z wybranymi rodzajami wad wrodzonych oraz możliwościami ich terapii jeszcze in utero wyraźnie wskazują współczesny trend medycyny perinatalnej. Przegląd współczesnego piśmiennictwa w sposób wyraźny wskazuje na dużą indywidualizację w podejmowaniu decyzji o sposobie rozwiązania. Nadal jednak w tej grupie ciąży dominuje zakończenie ciąży drogą cięcia cesarskiego, co w warunkach naszych doświadczeń często wynika z problemów właściwej synchronizacji działań na linii położnik-neonatolog-chirurg dziecięcy/kardiolog dziecięcy.

W przypadki kwalifikacji do porodu drogami naturalnymi opieka śródporodowa jest zgodna z ogólnie zaakceptowanym postępowaniem. Nadzór śródporodowy obejmuje monitorowanie kardiograficzne, optymalnie z wykorzystaniem głowic bezprzewodowych, elektrokardiografię połączoną z analizą komputerową, pulsoksymetrię oraz w przypadkach wątpliwych ocenę równowagi kwasowo-zasadowej we krwi włosniczkowej pobranej ze skalpu płodu. Należy jeszcze raz podkreślić, że zaplanowanie właściwej opieki nad ciężarną i płodem z wadą wrodzoną, jak również kwalifikacja do ewentualnej terapii wewnątrzmacicznej powinny zostać zarezerwowane dla wysoko specjalistycznych ośrodków medycyny matczyno-płodowej.

Some examples of pregnancy with selected types of birth defects presented above and the possibilities of their therapy in utero clearly indicate the current trend of perinatal medicine. Review of contemporary literature clearly indicates the high individualization of the decision-making about the delivery. Still, in this group of pregnancies is dominated by termination of pregnancy by caesarean section, which in terms of our experience often results from problems with proper synchronization of the line neonatologist-obstetrician-children's surgeon/cardiologist.

In the case of eligibility for vaginal delivery, perinatal care is consistent with the generally accepted procedures. Perinatal supervision includes cardiotocographic monitoring, optimally using wireless heads, electrocardiography combined with computer analysis, pulse oximetry, and in doubtful cases the assessment of acid-base balance in the capillary blood taken from the scalp of the foetus. It should be stressed once again that planning appropriate care of the pregnant woman and foetus with a congenital defect, as well as a qualification for any intrauterine therapy, should be reserved for highly specialized centres of maternal and foetal care.

#### Piśmiennictwo / References:

1. <http://www.rejestrwad.pl>
2. <http://www.eurocat-network.eu>
3. **Herman-Sucharska I, Mamak-Balaga A, Gleń A i wsp.** Rezonans magnetyczny płodu-nowa metoda diagnostyczna w algorytmie prenatalnej opieki medycznej – doświadczenia własne. *Gin Pol* 2008;7:9-22.
4. **Adzick N S:** Fetal myelomeningocele. Natural history, pathophysiology, and in-utero intervention. *Sem Fetal Neonatal Med* 2010;15:9-14.
5. **Oakeshott P, Hunt GM.** Long-term outcome in open spina bifida. *Br J Gen Pract* 2003;53:632-6.
6. **Hutchins GM, Meuli M, Meuli-Simmen C et al.** Acquired spinal cord injury in human fetuses with myelomeningocele. *Pediatr Pathol Lab Med* 1996; 16: 701-12.
7. **Meuli M, Meuli-Simmen C, Hutchins GM et al** The spinal cord lesion in human fetuses with myelomeningocele: implications for fetal surgery. *J Pediatr Surg* 1997;32:448-52.
8. **Korenromp MJ, Van Good JD, Bruinse HW et al.** Early fetal movements in myelomeningocele. *Lancet* 1986;1:917-8.
9. **Sival DA, Begeer JH, Staal-Schreinemachers AL et al.** Perinatal motor behaviour and neurological outcome in spina bifida aperta. *Early Hum Dev* 1997;50:27-37.
10. **Meuli M, Meuli-Simmen C, Yingling CD et al.** Creation of myelomeningocele in utero: a model of functional damage from spinal cord exposure in fetal sheep. *J Pediatr Surg* 1995;30:1028-32.
11. **Luthy DA, Luthy DA, Wardinsky T et al.** Cesarean section before the onset of labor and subsequent motor function in infants with myelomeningocele. *N Engl J Med* 1991;324:662-6.
12. **Zambelli H, Carelli E, Honorato D et al.** Assessment of neurosurgical outcome in children prenatally diagnosed with myelomeningocele and development of a protocol for fetal surgery to prevent hydrocephalus. *Child's Nerv Syst* 2007;23:421-25.
13. **Zamlyński J, Olejek A, Bohosiewicz J i wsp.** Perinatal results of intrauterine open fetal surgery of fetuses diagnosed with myelomeningocele—the clinical report of ten cases. *Gin Pol* 2007 Aug;78(8):647-51.
14. **Saleem I.** Clinical care in abdominal wall defects. *Curr Opin Pediatr* 2008; 20:305-10.
15. **Bulhak-Guz H.** Wyrzewienie wrodzone-badania nad optymalizacją postępowania diagnostycznego i terapeutycznego. [Rozprawa habilitacyjna]. Łódź. Instytut Centrum Zdrowia Matki Polki 2008.
16. **Feldkamp ML, Carey JC, Sadler TW.** Development of gastroschisis: review of hypotheses, a novel hypothesis, and implications for research. *Am J Med Genet A* 2007;143:639-52.
17. **Draper ES, Rankin J, Tonks AM et al.** Recreational drug use: a major risk factor for gastroschisis? *Am J Epidemiol* 2007;167:485-91.

18. **Piper HG, Jaksic T.** The impact of prenatal bowel dilation on clinical outcomes in neonates with gastroschisis. *J Pediatr Surg* 2006;41:897–900.
19. **Marder AL, Moise K Jr, Chuang A et al.** Amnio-exchange for the treatment of gastroschisis: an in vitro study to determine the volume and number of exchanges needed. *Fetal Diagn Ther* 2007;23:87–91.
20. **Midrio P, Stefanutti G, Mussap M et al.** Amnio-exchange for fetuses with gastroschisis: is it effective? *J Pediatr Surg* 2007;42:777–782.
21. **Bohosiewicz J.** Diagnostyka i terapia wad płodu – nowa dziedzina medycyny. *Przegląd Chir Dziec* 2007;2:19–25.
22. **Logghe HL, Mason GC, Thornton JG et al.** A randomized controlled trial of elective preterm delivery of fetuses with gastroschisis. *J Pediatr Surg* 2005;40:1726–31.
23. **Segel SY, Marder SJ, Parry S et al.** Fetal abdominal wall defects and mode of delivery: a systematic review. *Obstet Gynecol* 2001;98:867–73.
24. **Heider AL, Strouse RA, Kuller JA.** Omphalocele: clinical outcomes in cases with normal karyotypes. *Am J Obstet Gynecol* 2004;190:135–4.
25. **Lurie S, Sherman D, Bukovsky I.** Omphalocele delivery enigma: the best mode of delivery still remains dubious. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 1999;82:19–22.
26. **Lee SL, Beyer TD, Kim SS et al.** Initial nonoperative management and delayed closure for treatment of giant omphaloceles. *J Pediatr Surg* 2006;41:1846–49.
27. **Bawazir OA, Wong A, Sigalet DL.** Absorbable mesh and skin flaps or grafts in the management of ruptured giant omphalocele. *J Pediatr Surg* 2003;38:725–28.
28. **Pacilli M, Spitz L, Kiely EM et al.** Staged repair of giant omphalocele in the neonatal period. *J Pediatr Surg* 2005;40:785–788.
29. **Biard JM, Wilson RD, Johnson MP et al.** Prenatally diagnosed giant omphaloceles: short- and long-term outcomes. *Prenat Diagn* 2004;24:434–439.
30. **Skari H, Bjornland K, Haugen G et al.** CDH: a meta-analysis of mortality factors. *J Pediatr Surg* 2000; 35: 1187–97.
31. **Witters I, Legius E, Moerman P.** Associated malformations and chromosomal anomalies in 42 cases of prenatally diagnosed diaphragmatic hernia. *Am J Med Genet* 2001;103:278–82.
32. **Stege G, Fenton A, Jaffray B.** Nihilism in the 1990s. The true mortality of CDH. *Pediatrics* 2003;112:532–35.
33. **Keijzer R, Liu J, Deimling J et al.** Dual-hit hypothesis explains pulmonary hypoplasia in the nitrofen model of congenital diaphragmatic hernia. *Am J Pathol* 2000;156:1299–1306.
34. **Graham G, Devine PC.** Antenatal diagnosis of CDH. *Semin Perinatol* 2005;29:69–76.
35. **Jani J, Keller RL, Benachi A et al.** Prenatal prediction of survival in isolated left-sided diaphragmatic hernia. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2006;27:18–22.
36. **Osada H, Kaku K, Masuda K et al.** Quantitative and qualitative evaluations of fetal lung with MR imaging. *Radiology* 2004;231:887–92.
37. **Sokol J, Bohn D, Lacro R et al.** Fetal pulmonary artery diameters and their association with lung hypoplasia and postnatal outcome in diaphragmatic hernia. *Am J Obstet Gynecol* 2002;186:1085–90.
38. **Laudy JA, Wladimiroff J.** The fetal lung 2: pulmonary hypoplasia. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2000;16:482–494.
39. **Fuke S, Kanzaki T, Mu J et al.** Antenatal prediction of pulmonary hypoplasia by acceleration time/ejection time ratio of fetal pulmonary arteries by Doppler blood flow velocimetry. *Am J Obstet Gynecol* 2003;188:228–233.
40. **Broth RE, Wood DC, Rasana JH et al.** Prenatal prediction of lethal pulmonary hypoplasia: the hyperoxygenation test for pulmonary artery reactivity. *Am J Obstet Gynecol* 2002;187:940–45.
41. **Deprest J, Jani J, Cannie M et al.** Prenatal intervention for isolated congenital diaphragmatic hernia. *Curr Opin Obstet Gynecol* 2006;18:355–367.
42. **Jani J, Gratacos E, Greenough A et al.** Deprest J and the FETO task group. Percutaneous Fetal Endoscopic Tracheal Occlusion (FETO) for severe left sided congenital diaphragmatic hernia. *Clin Obstet Gynecol N Am* 2005;48:910–922.